

30 MAR 2005

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月15日 (15.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/031125 A1(51) 国際特許分類: C07C 217/18, A61K 31/138,
31/40, 31/4453, 31/495, A61P 15/12, 19/10, 35/00, 43/00,
C07D 211/22, 295/088, A61K 31/55, 31/445, 31/451,
C07D 295/096, 211/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/004889

(22) 国際出願日: 2003年4月17日 (17.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-289187 2002年10月1日 (01.10.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8524 大阪府 大阪市 中央区 道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡邊 信英 (WATANABE, Nobuhide) [JP/JP]; 〒560-0085 大阪府 豊中市 上新田2丁目22-10 グリーンパレス A-402 Osaka (JP). 中川 拓士 (NAKAGAWA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒564-0062 大阪府 吹田市 垂水町 3-6-33 メゾン明日香305 Osaka (JP). 辻 淳一 (TSUJI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒520-0246 滋賀県 大津市 仰木の里7丁目24番8号 Shiga (JP). 湊 久夫

(MINATO, Hisao) [JP/JP]; 〒669-1547 兵庫県 三田市 富士が丘2丁目12番の5 Hyogo (JP). 池野 明久 (IKENO, Akihisa) [JP/JP]; 〒565-0824 大阪府 吹田市 山田西1丁目25番A-708号 Osaka (JP). 小早川 千衣 (KOHAYAKAWA, Chie) [JP/JP]; 〒561-0854 大阪府 豊中市 稲津町2丁目8番地1-302号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府 大阪市 中央区 伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

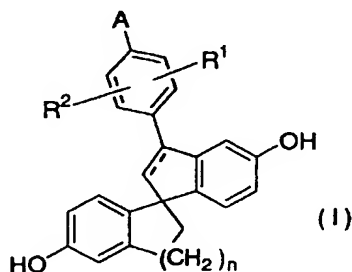
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

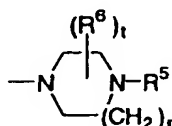
(続葉有)

(54) Title: SPIRO COMPOUNDS, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME AND INTERMEDIATES OF THE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: スピロ化合物、それを含有する医薬組成物及び該化合物の中間体



(I)



(a)

(57) Abstract: Spiro compounds represented by the following general formula (I) or pharmaceutically acceptable acid-addition salts thereof: (I) wherein R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen, chlorine, etc.; n is 1, 2 or 3; a bond having a broken line represents a single or double bond; and A represents -X-(CH₂)_q-N(R³)(R⁴), a group represented by the following general formula (a), etc. (a) (wherein X represents oxygen or sulfur; q is 2 or 3; R³ and R⁴ are the same or different and each represents C₁₋₆ alkyl, etc.; or R³ and R⁴ may form together with the adjacent nitrogen atom a piperidine ring, etc. optionally having one or two C₁₋₆ alkyl substituents, etc.; R⁵ represents C₁₋₆ alkyl, etc.; R⁶ represents hydrogen, etc.; and r and t independently represent each 1 or 2. These compounds are useful as selective estrogen receptor modulators having an effect of ameliorating symptoms of menopause. They are also expected as being usable as preventives and/or remedies for osteoporosis, symptoms of menopause and breast cancer.

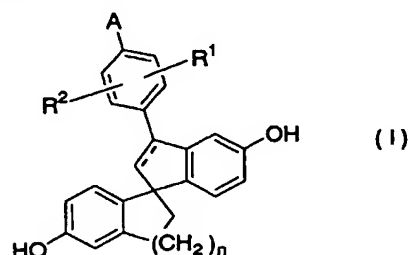
(続葉有)

WO 2004/031125 A1

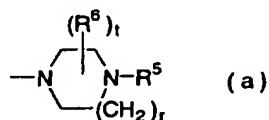
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

下記式 (I)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、塩素原子等を表し、 n は1、2又は3を表し、破線を含む結合は単結合又は二重結合を表し、 A は $-X-(CH_2)_q$ 、 $-N(R^3)(R^4)$ ；下記式 (a)



で表される基等を表し、ここにおいて、 X は酸素原子又はイオウ原子を表し、 q は2又は3を表し、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基等を表すか、あるいは R^3 及び R^4 は隣接する窒素原子と一緒に、1個又は2個の C_{1-6} アルキル等置換されてもよいピペリジン環等を形成していてもよく、 R^5 は C_{1-6} アルキル基等を表し、 R^6 は水素原子等を表し、 r 及び t はそれぞれ独立して1又は2を表す。〕
で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。該化合物は更年期症状の改善効果を有する選択的エストロゲン受容体モジュレーターとして有用であり、骨粗鬆症、更年期症状及び乳がんの予防薬及び／又は治療薬として期待できる。

明 細 書

スピロ化合物、それを含有する医薬組成物及び該化合物の中間体

技術分野

本発明は、選択的エストロゲン受容体モジュレーターとして作用する新規なスピロ
5 化合物、さらに詳しくはスピロ〔インデン-1, 1'-インダン〕誘導体及びその類
縁化合物、それを含有する医薬組成物及び該化合物の中間体に関する。

背景技術

女性の卵巣機能は閉経を中心とした前後数年の期間で急激に低下し、閉経後の血中
のエストロゲン値は閉経前の1/10以下に低下する。したがって、閉経後女性は、
10 このエストロゲン欠乏により、いわゆる更年期症状に加え、脂質代謝異常、動脈硬化
性疾患、骨粗鬆症、記憶障害や認識障害などの症状が発現し易い。このような閉経後
女性の様々な症状を改善するために、エストロゲンとプロゲステンを併用するホルモ
ン補充療法（以下、HRTと称す）あるいはエストロゲン補充療法（以下、ERTと
称す）が行われている。

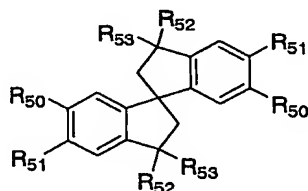
15 更年期症状の中心的愁訴であるホットフラッシュ（ほてり、のぼせ）は、HRTや
ERTにより著明に改善する。また、骨粗鬆症の重篤度や頻度はこれらの補充療法に
より低下することが実証されている。更にこれらの補充療法は脂質代謝、心血管系及
び精神神経系に対しても望ましい作用を有することが報告されている。しかし、HRT
やERTでは、乳癌や子宮内膜癌の発生率が上昇することや、乳房痛、性器出血な
20 どの副作用が高頻度で発現することなどが問題となっている。

そこで、これらの副作用を軽減するために、HRTやERTで発現する多様なエス
トロゲン作用のうち、目的とする望ましい作用のみを持つ薬剤の開発が進められてき
た。現在、塩酸ラロキシフェン（〔6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ〔b〕
チエン-3-イル〕〔4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-メタノン 塩酸塩）が骨
25 粗鬆症の治療剤として、クエン酸タモキシフェン（(Z)-2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブテ
ニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミン クエン酸塩）が乳癌の予防・治療剤と
して臨床で用いられている。これらの薬剤は、標的臓器ごとにエストロゲン作用と抗
エストロゲン作用を種々の割合と程度で発現するので、選択的エストロゲン受容体モ
ジュレーター（以下、SERMと称す）と呼ばれている。塩酸ラロキシフェンは骨や

脂質代謝系に対してはエストロゲンアゴニストとして作用するが、子宮や乳房などの生殖器系に対してはエストロゲンアンタゴニストとして作用する。一方、クエン酸タモキシフェンも塩酸ラロキシフェンと同様に骨や脂質代謝系に対してはエストロゲンアゴニストとして作用し、乳房に対してはエストロゲンアンタゴニストとして働くが、
5 子宮に対しては塩酸ラロキシフェンとは異なり、パーシャルアゴニストとして作用する。このような作用特性の違いは、それぞれの薬剤の化学構造に依存しており、これは化合物-受容体複合体の立体構造の違いに基づくものと考えられている。このことは、作用特性の異なる新規なSERMを創出しうることを意味する。

エストロゲン作用を期待する組織に対してはエストロゲンアゴニストとして作用し、
10 同時にエストロゲン作用が好ましくない組織に対してはエストロゲンアンタゴニストとして作用するSERMが理想的である。すなわち、そのようなSERMを用いれば、乳癌や子宮内膜癌の発生を予防あるいは治療しつつ、エストロゲンの欠落症状を緩和することが可能となる。しかし、現在臨床で使用されているSERMは、そのような理想的なSERMとして十分満足できる薬剤ではない。すなわち、塩酸ラロキシフェンやクエン酸タモキシフェンは乳癌の発生率を低減させ、かつ閉経後骨粗鬆症に対する
15 予防・治療効果及び脂質代謝改善作用を有するが、更年期症状の中心的愁訴であるホットフラッシュに対しては改善作用はなく、むしろ増悪することが知られている [Doren M, J. Endocrinol. Invest., 22, 625 (1999)]。

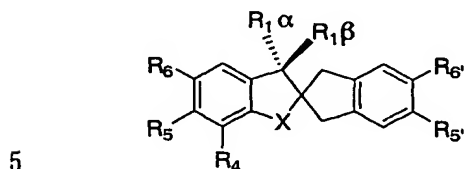
WO 98/02151号公報には、下記式で表される化合物がケモカインレセプターアンタゴニストであり、異常型白血球の増大及び／又は活性化に関連した疾患の治療薬として有用であると記載されている。しかしながら、同文献にはSERMとしての有用性に関する記載は見当たらない。



〔式中、R₅₀及びR₅₁は独立して-OH、ハロゲン等であり、
25 R₅₂及びR₅₃は独立して-H、脂肪族基、置換脂肪族基、ハロゲン、-NH₂、-NH(脂肪族基)、-NH(置換脂肪族基)、-N(脂肪族基)₂又は-N(置換脂肪族基)₂〕

である。]

WO 02/46134号公報には、下記式で表される1, 1', 3, 3'-テトラヒドロ-2, 2'-スピロビ(2H-インデン)誘導体がエストロゲン受容体リガンドであると記載されている。



[式中、 $R_{1\alpha}$ 及び $R_{1\beta}$ は同一又は異なってヒドロキシル、 R^A 又は OR^A から選ばれる基等であり、

R^A は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール又はアリールアルキルから選ばれ、

- 10 但し、 $R_{1\alpha}$ 及び $R_{1\beta}$ は共にHであることはなく、 $R_{1\beta}$ がHであるとき $R_{1\alpha}$ はOHではなく、 $R_{1\alpha}$ が水素であるとき $R_{1\beta}$ はOHではなく、

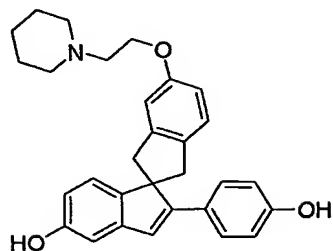
Xはメチレン基 ($-CH_2-$)、エチレン基 ($-CH_2CH_2-$)、又は置換メチレン基 ($-CR^B H-$) であり、ここにおいて R^B は C_{1-4} アルキル基であり、

R_4 は水素原子等であり、

- 15 R_5 、 R_6 、 $R_{5'}$ 、及び $R_{6'}$ は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシル基等である。]

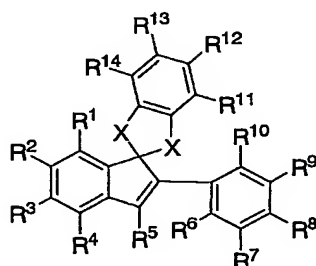
- 20 上記エストロゲン受容体リガンドは、インダンとインダンのそれぞれの2位において、又はインダンと1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンのそれぞれの2位においてスピロ結合を形成している化合物であり、化学構造が後記式(I)の化合物と異なる。

T. A. Blizzardら、Books of Abstracts 224th ACS National Meeting Boston, MA, August 18-22, 2002, DIVISION OF MEDICINAL CHEMISTRY, MEDI357 (米国) には、下記化合物がSERMであると記載されている。



上記化合物は、インダンの2位においてスピロ結合を形成しており、さらにインダンのベンゼン環部分に2-ピペリジノエトキシ基があるので、後記式(I)の化合物とは化学構造が異なる。

- 5 また、2002年11月21日に上記化合物を包含するWO02/091993号公報が開示された。



〔式中、Xは独立して CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{CH}_2$ 、 $\text{C}=\text{NOR}^a$ 、 CHCH_3 、 CHF 、 CHOH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 CF_2 及びSからなる基から選ばれ；

- 10 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ独立して R^a 、 OR^a 等からなる基から選ばれ；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} はそれぞれ独立してH、 R^b 、 OR^b 等からなる基から選ばれ；

R^5 はH、F及び C_{1-6} アルキルからなる基から選ばれ；

- 15 R^a はH、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アシルからなる基から選ばれ；

R^b はH、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アシルからなる基から選ばれ、ここにおいて該アルキル及びアシル基は R^c 基で置換されていてもよく；

R^c は OR^d 及び NR^dR^e からなる基から選ばれ、

R^d 及び R^e はそれぞれ独立して R^5 はH及び C_{1-7} アルキルからなる基から選ばれる

- 20 か；

あるいは R^d 及び R^e はそれらと結合する窒素原子と一緒にあって4-8員環を形成してもよく、ここにおいて該環は1個のO、NH、NCH₃及びSで割り込まれていてもよいと共に該環は1、2、3又は4個のC₁₋₂アルキル基か1又は2個の R^f 基で置換されていてもよく；

- 5 R^f はCH₂OH及びCH₂CH₂OHからなる基から選ばれる。]

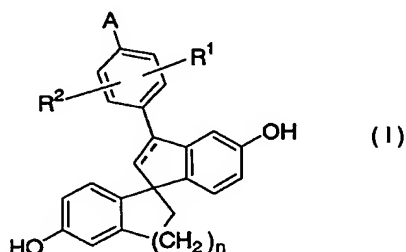
発明の開示

本発明者らは、子宮や乳房などの生殖器系に対してはエストロゲンアンタゴニストとして作用し、かつ、脂質代謝や骨、心血管、脳に対してはエストロゲンアゴニストとして作用することにより、乳癌や子宮内膜癌の発生を予防あるいは治療しつつ、閉

10 経後の脂質代謝異常や骨粗鬆症の予防や治療を可能にし、さらに、従来のSERMでは為し得なかった更年期症状の改善をも期待することができる、一層有用性の高いSERMを提供するべく鋭意研究を続けた結果、後記式(I)で表されるスピロ化合物がこの目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

- 15 [1] 下記式(I)で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

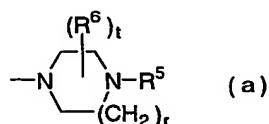


〔式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又はC₁₋₆アルキル基を表し、

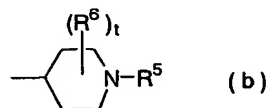
- 20 n は1、2又は3を表し、

破線を含む結合は単結合又は二重結合を表し、

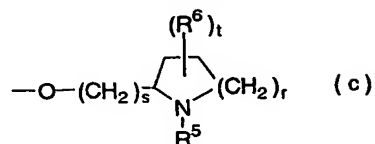
Aは $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)$ ； $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ ；下記式(a)



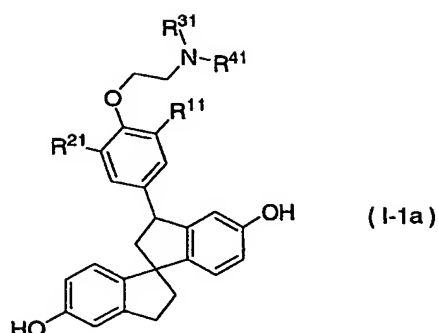
で表される基；下記式 (b)



で表される基又は下記式 (c)



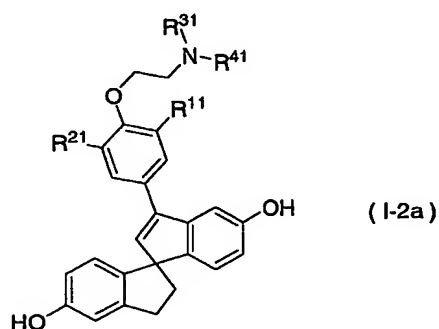
- 5 5 で表される基を表し、
 10 10 ここにおいて、pは1、2又は3を表し、
 15 Xは酸素原子又はイオウ原子を表し、
 20 qは2又は3を表し、
 25 R³及びR⁴は、同一又は異なって、C₁₋₆アルキル基又はフェニルC₁₋₄アルキル基
 30 を表すか、あるいはR³及びR⁴は隣接する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₆アルキル、
 35 フェニル及びベンジルから選ばれる1個又は2個の基でそれぞれ置換されてもよいピ
 40 ロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形
 45 成していてもよく、
 50 R⁵はC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₄ア
 55 ルキル基を表し、
 60 R⁶は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表し、
 65 r、s及びtはそれぞれ独立して1又は2を表す。]
- [2] Aが-X-(CH₂)_q-N(R³)(R⁴) (ここで、X、R³、R⁴及びqは上記
 [1]と同じものを表す。)である上記[1]記載の化合物又はその製薬学的に許容さ
 20 れる酸付加塩。
 [3] 下記式(I-1a)で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される
 酸付加塩。



(式中、 R^{11} 及び R^{21} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子を表し、

R^{31} 及び R^{41} は隣接する窒素原子と一緒にあって、1個又は2個のメチル基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環又はホモピペリジン環を形成する。)

[4] 下記式 (I-2a) で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。



(式中、 R^{11} 及び R^{21} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子を表し、

R^{31} 及び R^{41} は隣接する窒素原子と一緒にあって、1個又は2個のメチル基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環又はホモピペリジン環を形成する。)

[5] $(1R^*, 3S^*)$ -3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]-1,1'-スピロビインダン-5,5'-ジオール、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

[6] 3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]スピロ[インデン-1,1'-インダン]-5,5'-ジオール、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

[7] (+) - 3 - [4 - (2 - ビペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール及び (-) - 3 - [4 - (2 - ビペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオールから選ばれるいずれかの化合物、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

- 5 [8] 活性成分として上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物。

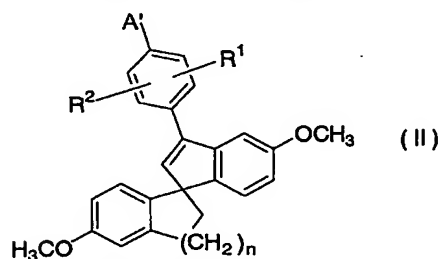
[9] 骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の予防及び／又は治療に用いられる、上記 [8] に記載の医薬組成物。

- [10] 骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の治療又は予防への上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩の使用。

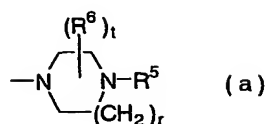
[11] 上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩の有効量を骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の患者に投与することを含む、骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の治療又は予防方法。

- 15 [12] 上記 [8] または [9] 記載の医薬組成物、および該医薬組成物を骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の予防又は治療の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む、商業用パッケージ。

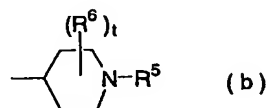
[13] 下記式 (II) で表されるスピロ化合物。



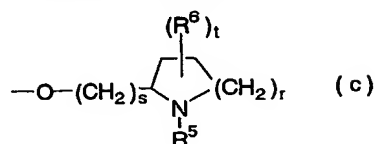
- 20 [式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、
 n は 1、2 又は 3 を表し、
 A' は $-OH$; $-OCH_2CH=CH_2$; $-OSO_2CF_3$; $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)$; $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$; 下記式 (a)



で表される基；下記式 (b)



で表される基又は下記式 (c)



5

で表される基を表し、

ここにおいて、pは1、2又は3を表し、

Xは酸素原子又はイオウ原子を表し、

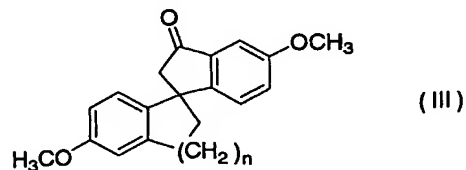
qは2又は3を表し、

- 10 R³及びR⁴は、同一又は異なって、C₁₋₆アルキル基又はフェニルC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR³及びR⁴は隣接する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₆アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる1個又は2個の基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形成していてもよく、
- 15 R⁶はC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₄アルキル基を表し、

R⁶は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表し、

r、s及びtはそれぞれ独立して1又は2を表す。]

[14] 下記式 (III) で表されるスピロ化合物。



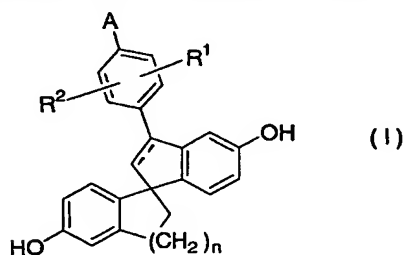
20

(式中、nは1、2又は3を表す。)

本発明は、SERMとして有用なスピロ化合物を提供することを目的とする。殊に本発明は、骨粗鬆症、更年期症状及び乳癌の予防及び／又は治療として有用性の高い化合物を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を製造するための中間体を提供することを目的とする。これらの目的及び他の目的及び利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

発明の詳細な説明

本発明によれば下記式(I)で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩(以下、「本発明の化合物」と称することもある)が提供される。

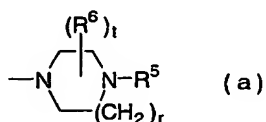


〔式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、

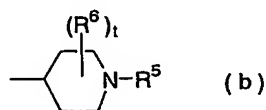
nは1、2又は3を表し、

破線を含む結合は単結合又は二重結合を表し、

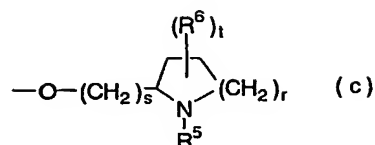
Aは $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)$; $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$; 下記式(a)



で表される基; 下記式(b)



で表される基又は下記式(c)



で表される基を表し、

ここにおいて、pは1、2又は3を表し、

Xは酸素原子又はイオウ原子を表し、

5 qは2又は3を表し、

R³及びR⁴は、同一又は異なって、C₁₋₆アルキル基又はフェニルC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR³及びR⁴は隣接する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₆アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる1個又は2個の基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形成

10 成していてもよく、

R⁵はC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₄アルキル基を表し、

R⁶は水素原子又はC₁₋₄アルキル基を表し、

r、s及びtはそれぞれ独立して1又は2を表す。]

15 式(I)で表される化合物の製薬学的に許容される酸付加塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエン

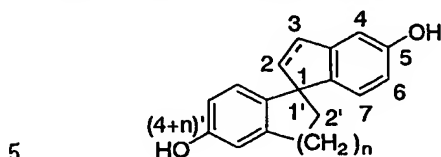
20 20 パラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。

式(I)の化合物並びにその酸付加塩は、水和物及び／又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物もまた本発明の化合物に含まれる。

25 式(I)の化合物のスピロ炭素原子は不斉炭素原子である。そして、式(I)の化合物はさらに1個以上の不斉炭素原子を有している場合がある。また、式(I)の化合物は幾何異性を生じることがある。したがって、式(I)の化合物は、数種の立体異性体(例えば、光学活性体、ジアステレオ異性体など)として存在しうる。これら

の立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

本発明の化合物は、インダン又はインデンの1位でスピロ結合を形成する化合物であるので、下記式に示すように位置番号が付与される。本明細書においてはこの位置番号に従って本発明の化合物を命名する。



(式中、 n は1、2又は3を表す。)

本明細書における用語について以下に説明する。

「 C_{1-6} アルキル基」は直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、これらの具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、2-エチルブチル基及びこれらの均等物が挙げられる。「 C_{1-4} アルキル基」はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又は tert-ブチル基を意味する。

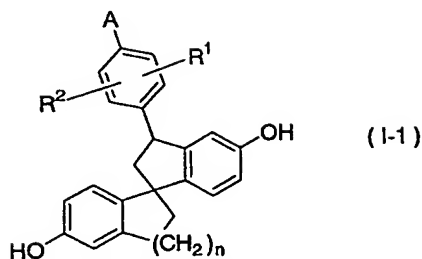
「 C_{3-8} シクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基が挙げられる。

「 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基」とは、「 C_{3-8} シクロアルキル基」で置換されている「 C_{1-4} アルキル基」を意味し、例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基及びこれらの均等物が挙げられる。

「フェニル C_{1-4} アルキル基」とは、フェニル基で置換されている「 C_{1-4} アルキル基」を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基及びこれらの均等物が挙げられる。

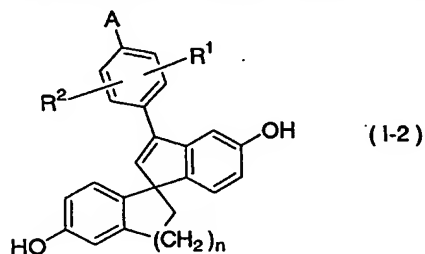
「ホモピペリジン」の別名はヘキサメチレンイミン又はヘキサヒドロ-1H-アゼピンである。

破線を含む結合が単結合である式(I)の化合物とは、2位と3位の結合が単結合である下記式(I-1)



(式中、 R^1 、 R^2 、 n 及び A は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物を意味し、破線を含む結合が二重結合である式(I)の化合物とは、
2位と3位の結合が二重結合である下記式(I-2)

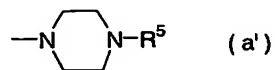


5

(式中、 R^1 、 R^2 、 n 及び A は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物を意味する。破線を含む結合が二重結合である式(I)の化合物が
好ましい。

本発明の化合物のうちで良好なSERMとしての作用を示す化合物は、式(I)に
10 おいて A が $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ 又は下記式(a')



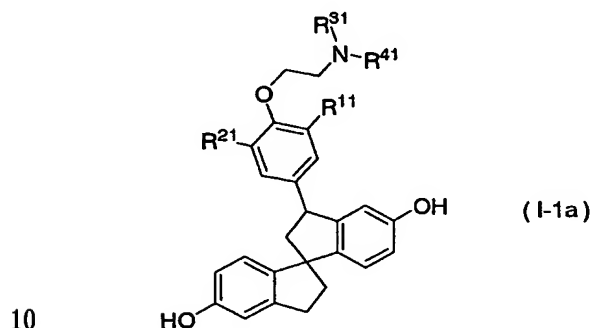
で表される基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 n 、 q 及び破線を含む結合は
前掲と同じものであるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げら
れる。

15 式(I)において A が $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 n 、 q 及び破線を含む結合は前掲と同じものであるスピロ化合物又はその製
薬学的に許容される酸付加塩は更に好ましい。

式(I)において A が $-O-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ であり、 n が1であり、 R^1 、
16 R^2 、 R^3 、 R^4 、 q 及び破線を含む結合は前掲と同じものであるスピロ化合物又はそ
20 の製薬学的に許容される酸付加塩は更に好ましい。

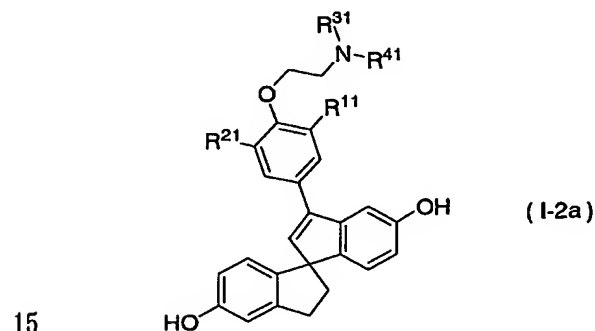
本発明の化合物のうちで一層良好な化合物は、式 (I) において、 R^1 及び R^2 が、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子であり、A が $-O-(CH_2)_2-$
 $-N(R^{30})(R^{40})$ であり、n が 1 であり、 R^{30} 及び R^{40} は、同一又は異なって、
 5 C_{1-6} アルキル基を表すか、あるいは R^{30} 及び R^{40} は隣接する窒素原子と一緒になっ
 て、1 個又は 2 個の C_{1-3} アルキルでそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピベ
 リジン環又はホモピベリジン環を形成していてもよく、破線を含む結合が単結合又は
 二重結合であるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

特に好適な化合物は、下記式 (I-1 a) 又は (I-2 a) で表されるスピロ化合物
 物又はその製薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。



(式中、 R^{11} 及び R^{21} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子を
 表し、

R^{31} 及び R^{41} は隣接する窒素原子と一緒になっ、1 個又は 2 個のメチル基でそれぞ
 れ置換されてもよいピロリジン環、ピベリジン環又はホモピベリジン環を形成する。)



(式中、 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{31} 及び R^{41} は前掲に同じものを表す。)

特に好適な化合物の具体例としては、例えば以下のスピロ化合物又はその製薬学的

に許容される酸付加塩が挙げられる。

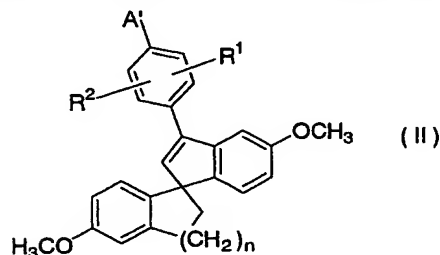
(1 R^{*}, 3 S^{*}) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] - 1, 1' -
スピロピインダン - 5, 5' - ジオール (実施例 36 A の化合物)、

3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' -
5 インダン] - 5, 5' - ジオール (実施例 1 の化合物)、

(+) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1,
1' - インダン] - 5, 5' - ジオール (実施例 37 の化合物)、及び

(-) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1,
1' - インダン] - 5, 5' - ジオール (実施例 38 の化合物)。

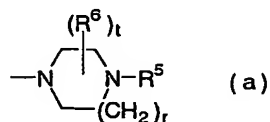
10 下記式 (I I) 又は (I I I) で表されるスピロ化合物は中間体として有用である。



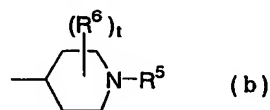
〔式中、R¹及びR²は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又は
C₁₋₆アルキル基を表し、

nは1、2又は3を表し、

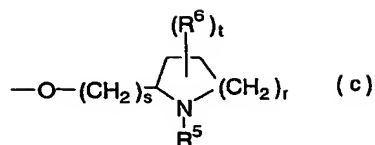
15 A'は-OH; -OCH₂CH=CH₂; -OSO₂CF₃; -(CH₂)_p-N(R³)(R⁴);
-X-(CH₂)_q-N(R³)(R⁴); 下記式 (a)



で表される基; 下記式 (b)



20 で表される基又は下記式 (c)



で表される基を表し、

ここにおいて、 p は1、2又は3を表し、

X は酸素原子又はイオウ原子を表し、

5 q は2又は3を表し、

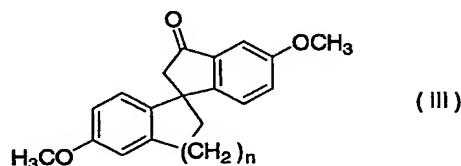
R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基又はフェニル C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^3 及び R^4 は隣接する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる1個又は2個の基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形

10 成していてもよく、

R^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基を表し、

R^6 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

r 、 s 及び t はそれぞれ独立して1又は2を表す。]



15

(式中、 n は1、2又は3を表す。)

式(I)の化合物は、例えば以下の製造法によって製造することができる。

製法(A1)

20 式(I)において破線を含む結合が単結合である化合物、すなわち、前記式(I-1)の化合物は、式(I)において破線を含む結合が二重結合である化合物、すなわち、前記式(I-2)の化合物に水素添加することにより製造できる。

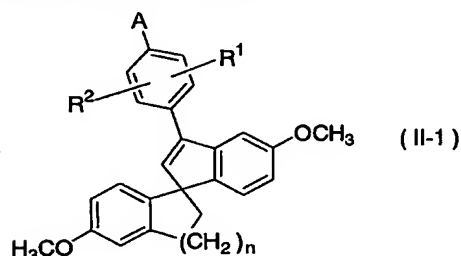
水素添加反応は、適当な溶媒中で、触媒の存在下、式(I-2)の化合物と水素を常圧又は加圧下反応させることによって行われる。触媒としては、例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、白金、ロジウム炭素などが挙げられる。溶媒として

は、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドン、酢酸が挙げられる。反応温度は通常0℃～60℃である。

本製法でジアステレオマーが生成する場合は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法によりそれぞれ単離・精製する。

製法 (A2)

式 (I) において破線を含む結合が二重結合である化合物、すなわち、前記式 (I-2) の化合物は、下記式 (II-1)



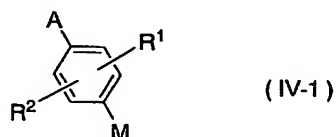
10 (式中、 R^1 、 R^2 、 n 及びAは前掲に同じものを表す。)

で表される化合物を脱メチル化することにより製造できる。

この脱メチル化は、式 (II-1) の化合物をリチウムジフェニルホスフィンと適当な溶媒中で反応させることにより行う。リチウムジフェニルホスフィンの代わりとして、三臭化ホウ素、ナトリウムエチルチオラート、ピリジン/塩酸錯体、エタントール/塩化アルミニウム等を用いることができる。使用する溶媒としては、例えば、ジメトキシエタン、ジグリム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、トルエン、キシレン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等の有機ハロゲン類、ジメチルホルムアミド、N-メチルピペリドンが挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種類以上の混合溶媒として用いられる。反応温度は通常0℃～200℃で、好ましくは20℃～100℃である。

中間体の製法 (B1)

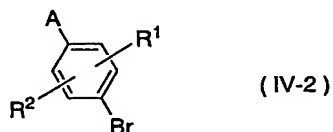
前記式 (II-1) の化合物は、前記式 (III) の化合物と、下記式 (IV-1)



(式中、MはLi又はMgBrを表し、 R^1 、 R^2 及びAは前掲に同じものを表す。)で表される化合物を適当な溶媒中で反応させ、続いて、酸触媒の存在下、適当な溶媒中で脱水反応させることにより製造することができる。

- この反応の溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、1,2-ジクロロエタンを適宜用いることができる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。酸触媒としては、例えば、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、塩酸が挙げられる。脱水反応は、通常0℃～150℃、好ましくは80℃～120℃で進行する。

- 10 式(IV-1)の化合物は、下記式(IV-2)



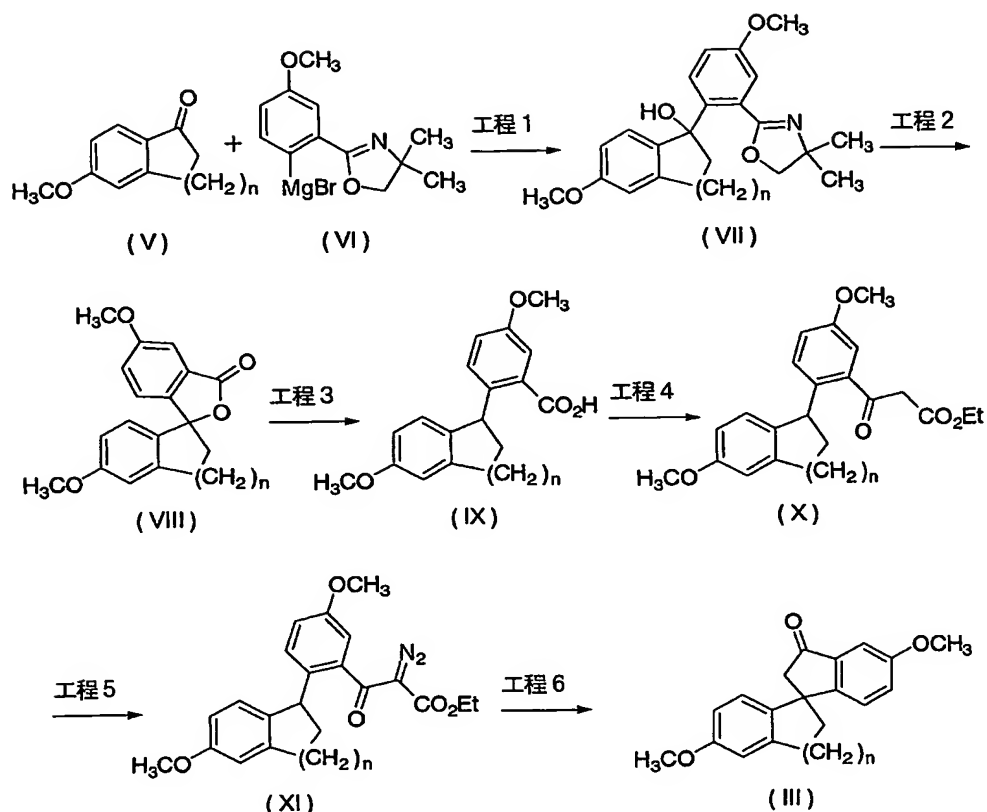
(式中、 R^1 、 R^2 及びAは前掲に同じものを表す。)

- で表される化合物とアルキルリチウム類又は金属マグネシウムと反応させることにより製造することができる。アルキルリチウムとしては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムが挙げられる。

- 式(IV-2)の化合物とアルキルリチウムの反応、及び式(IV-1)の化合物と式(III)の化合物の反応は、通常-100℃～120℃、好ましくは-80℃～0℃で進行する。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、トルエン、ジエチルエーテルを適宜用いることができる。式(IV-2)の化合物と金属マグネシウムの反応はグリニャール反応の常法に従って行うことができる。具体例を実施例D～Fに示す。

中間体の製法(B2)

前記式(III)の化合物は、市販あるいはそれ自体公知化合物である下記式(V)の化合物から、以下に示す方法によって製造することができる。



(式中、nは前掲に同じものを表す。)

工程 1：上記式 (VII) の化合物は、式 (V) の化合物と式 (VI) の化合物を、通常行われるグリニャール反応の反応条件で、反応させることにより製造できる。

- 5 式 (VI) の化合物は、市販あるいはそれ自体公知化合物である 2-(2-ブromo-5-メトキシフェニル)-4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾールを原料として、J. Med. Chem., 19, 1315 (1976)及び J. Org. Chem., 40, 1427 (1975)に記載の方法に準じて製造することができる。

10 工程 2：上記式 (VIII) の化合物は、式 (VII) の化合物を適当な溶媒中、好ましくは 1, 4-ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類の溶媒中で、硫酸水溶液と反応させることにより製造できる。

工程 3：上記式 (IX) の化合物は、前記製法 (A1) と同様にして、式 (VII) の化合物に水素添加反応を行うことにより製造できる。

工程 4：上記式 (X) の化合物は、式 (IX) の化合物を原料として、通常用いら

れるカルボン酸類から β -ケトエステル類を製造する方法に従って、製造することができる。

工程 5：上記式 (X I) の化合物は、式 (X) の化合物を原料とし、常法に従って β -ケトエステル類の α 位をジアゾ化して製造することができる。

5 上記工程 1～5 の具体例を後記参考例 1 及び参考例 2 に示す。

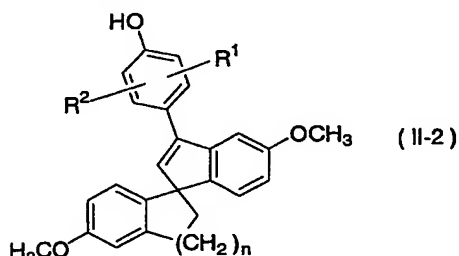
工程 6：上記式 (I I I) の化合物は、J. Amer. Chem. Soc., 107, 196 (1985) に記載の方法に準じて、式 (X I) の化合物を酢酸ロジウム (I I) と反応させることにより製造できる。具体例を実施例 A～C に示す。

式 (I V-2) の化合物は、市販されている化合物であるか、あるいは自体公知の方法、後記製法 (C 1)～(C 4) に記載の方法、又はこれらの方法に準じて製造することができる。

前記式 (I I I) において n が 1 である化合物は 5, 5'-ジメトキシスピロビー 1, 1'-インダンを Tetrahedron Lett., 28, 3131 (1987) に記載の方法に準じて酸化することによっても製造することができる。5, 5'-ジメトキシスピロビー 1, 1'-インダンは Bull. Chem. Soc. Jpn., 44, 496 (1971) に記載の方法で製造することができる。

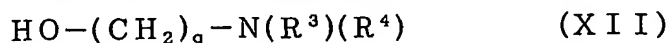
中間体の製法 (B 3)

式 (I I-1) において、A が $-O-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ 又は前記式 (c) で表される基である化合物は、下記式 (I I-2)



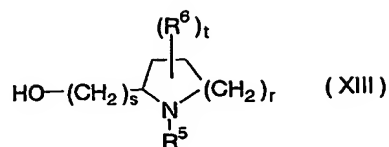
(式中、 R^1 、 R^2 及び n は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物と下記式 (X I I)



(式中、 R^3 、 R^4 及び q は前掲に同じものを表す。)

25 で表される化合物又は下記式 (X I I I)

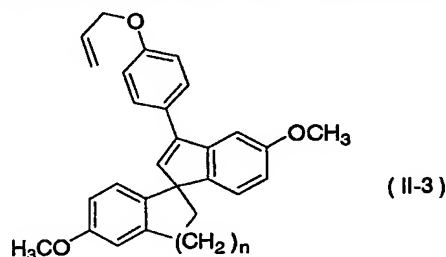


(式中、 R^5 、 R^6 、 r 、 s 及び t は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物を脱水縮合することにより製造することができる。

本脱水縮合は光延反応、すなわち、式 (I I - 2) の化合物、式 (X I I) 又は式 (X I I I) の化合物、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエステル類を反応させることによって達成される。本反応は、通常行われる光延反応の方法、あるいはこれに準じた方法で行うことができる。具体例を実施例 L 及び実施例 M に示す。

上記式 (I I - 2) の化合物は、下記式 (I I - 3) の化合物のアリル基を常法に従って除去することによって製造できる。具体例を実施例 H 及び K に示す。



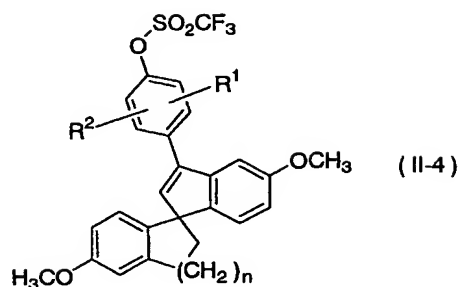
(式中、 n は前掲に同じものを表す。)

上記式 (I I - 3) の化合物は、式 (I I I) の化合物と p -アリルオキシプロモベンゼンを原料とし、中間体の製法 (B 1) に記載の方法に準じて製造することができる。具体例を実施例 G に示す。

式 (X I I) 及び (X I I I) の化合物は市販されているか、あるいは自体公知の方法で製造することができる。

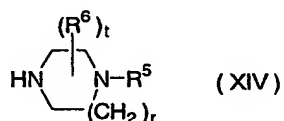
中間体の製法 (B 4)

式 (I I - 1) において、A が前記式 (a) で表される基である化合物は、下記式 (I I - 4)



(式中、 R^1 、 R^2 及び n は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物と下記式 (XIV)



5 (式中、 R^5 、 R^6 、 r 及び t は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物を反応させることにより製造することができる。

式 (II-4) の化合物と式 (XIV) の化合物の反応は、パラジウム触媒、リン配位子及び塩基存在下、無水条件下に行われる。使用する溶媒は、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

10 パラジウム触媒としては、酢酸パラジウムあるいは塩化パラジウムを用い、リン配位子としては、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル等を用いる。塩基としては、リン酸三カリウム、ナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウムを用いることができる。反応温度は、通常 60°C~150°Cである。

15 式 (II-4) の化合物は、前記式 (II-2) の化合物と、塩基の存在下、適当な溶媒中で 2-[N, N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン、トリフルオロメタンスルホニルクロライド又は無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることにより製造することができる。使用する塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ピリジン、2, 6-ルチジンが挙げられる。溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、1, 2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、1, 4-ジオキサン、ジグライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ

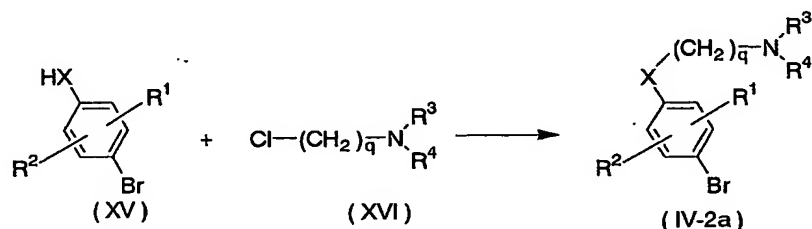
20

キシド、ピリジンが挙げられる。反応温度は通常 $-100^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ である。具体例を実施例Nに示す。

式(XIV)の化合物は市販されているか、あるいは自体公知の方法で製造することができる。

5 式(IV-2)の化合物の製法(C1)

式(IV-2)において、Aが $-X-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ である化合物、すなわち、下記式(IV-2a)の化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

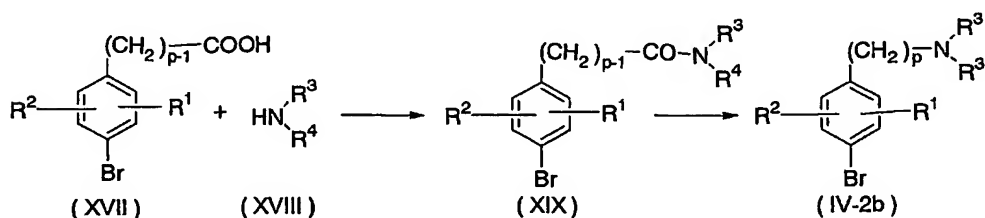


10 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X及びqは前掲に同じものを表す。)

上記式(XV)の化合物と上記式(XVI)の化合物は、塩基存在下、適当な溶媒中で反応させる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられ、溶媒としては、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン、キシレン、2-プロパノール等を適宜用いることができる。反応温度は通常 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは $60 \sim 120^{\circ}\text{C}$ である。式(XV)及び式(XVI)の化合物は市販されているか、あるいは自体公知の方法により合成できる。

式(IV-2)の化合物の製法(C2)

式(IV-2)において、Aが $-(\text{CH}_2)_p-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ である化合物、すなわち
 20 下記式(IV-2b)の化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び p は前掲に同じものを表す。)

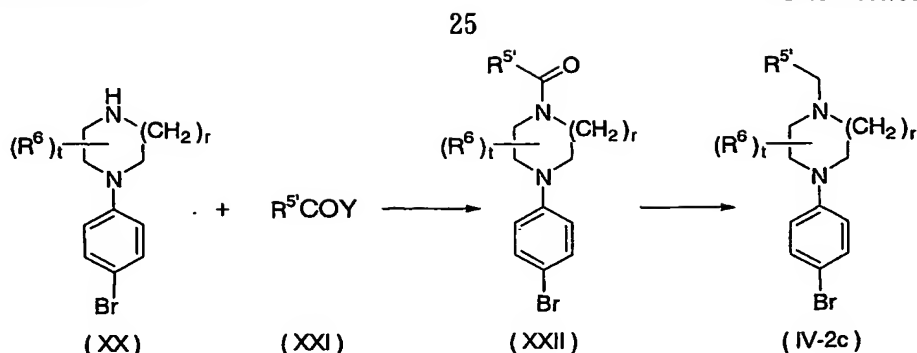
上記式(XIX)の化合物は、式(XVII)で表されるカルボン酸を脱水縮合剤存在下、式(XVIII)で表される二級アミン類と適当な溶媒中縮合させるか、あるいは、常法により式(XVII)の化合物を対応する酸クロリドへと変換後、塩基存在下、これと式(XVIII)の化合物と適当な溶媒中縮合反応させることにより製造できる。脱水縮合剤としては、例えば、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、 N,N' -カルボニルジイミダゾール、 N,N' -カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、
10 プロパンホスホン酸無水物、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートを用いる。塩基としては、例えば、ピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いる。溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、水、トルエン等を適宜用いることができる。反応温度は通常 $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ で、好ましくは $-10 \sim 40^\circ\text{C}$
15 である。

式(IV-2b)の化合物は、式(XIX)の化合物をテトラヒドロフラン中ボラン・テトラヒドロフラン錯体と反応させることにより製造できる。反応温度は通常 $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ で、好ましくは $0 \sim 80^\circ\text{C}$ である。

式(XVII)及び式(XVIII)の化合物は市販されているか、あるいは自体
20 公知の方法で製造することができる。

式(IV-2)の化合物の製法(C3)

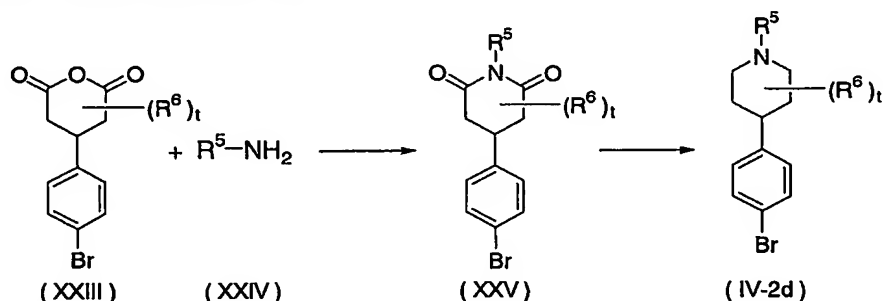
下記式(IV-2c)の化合物は、自体公知あるいはその製法に準じて得られる式(XX)の化合物及び式(XXI)の化合物を、製法(C2)に記載の方法に準じて、以下に示すルートで製造することができる。具体例を参考例3～5に示す。



(式中、 $R^{5'}$ は C_{2-6} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基を表し、 Y はヒドロキシル基又はハロゲン原子を表し、 R^6 、 r 及び t は前掲に同じものを表す。)

式 (IV-2) の化合物の製法 (C4)

- 5 下記式 (IV-2 d) の化合物は、下記式 (XXV) の化合物をテトラヒドロフラン中ボラン・テトラヒドロフラン錯体と反応させることにより製造できる。式 (XXV) の化合物は、自体公知あるいはその製法に準じて得られる式 (XXIII) の化合物及び式 (XXIV) の化合物を常法に従って反応させることにより製造することができる。具体例を参考例 6 及び 7 に示す。



(式中、 R^5 、 R^6 及び t は前掲に同じものを表す。)

- 前記各製法により生成する式 (I) の化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。式 (I) の化合物は、構造式中に存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応処理条件により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られるが、常法に従って式 (I) の化合物に変換することができる。式 (I) の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。また、式 (I) の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

前記各製法により生成する式 (I-1)、式 (I-2)、式 (II-1)、式 (II-

2)、式(II-3)及び式(III)の化合物は、通常、ラセミ体として得られるので、光学活性カラムを用いたクロマトグラフィーによる光学分割方法、酸又は塩基の合成キラル分割剤による光学分割方法、優先晶出法、ジアステレオマー法等の常法に従って、それぞれの光学活性体へと分離・精製することができる。

- 5 以下に、本発明の代表的化合物についての薬理試験結果及び薬理作用について説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

試験例 1 a 更年期症状(ホットフラッシュ様症状)に対する効果:

10 卵巢摘出ラットを用いて更年期症状に対する本発明の化合物の効果を検討した。卵巢摘出ラットは8週令のJcl:SD雌性ラット(日本クレア社製)の両側卵巢をエーテル麻酔下で摘出することにより作成した。動物は照明12時間(6:00~18:00)、室温24±0.5℃の条件下で飼育し、固型飼料(CE-2、日本クレア社製)と水は自由に摂取させた。卵巢摘出2週間後のラットを以下の実験に供した。擬似手術群に用いるラットも卵巢摘出以外は同様に処置した。

15 卵巢摘出及び擬似手術2週間後のラットについて、それぞれ、尾部皮膚温を細野らの方法(Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol. 280:R1341-R1347, 2001)を参考に無麻酔にて測定した。つまり、ラット尾根部より5 cmに温度センサ(SXK-67、タカラサーミスタ社製)を絆創膏(ニチバン社製)にて固定し、アルミ板で覆った。温度センサの他端はアンプ(E332、タカラサーミスタ社製)を介しフラクレット(大日本製薬社製)に接続し2時間測定ならびに解析した。結果は表1に示すとおりであり、卵巢摘出ラットが尾部にてホットフラッシュ様症状を示すことを確認した。

表 1

	擬似手術群	卵巢摘出群
平均尾部皮膚温(℃)	29.1 ± 0.4	31.6 ± 0.4**

** <0.01: 擬似手術群との比較(スチューデントのt-検定)

- 25 試験化合物を溶媒(10%シクロデキストリン水溶液)に溶解し、これを卵巢摘出ラットに1日1回2週間連続経口投与した。最終投与日に尾部皮膚温を前記方法と同様に測定した。結果を表2及び表3に示す。

表 2

試験化合物	用量(mg/kg)	平均尾部皮膚温(°C)
溶媒	—	31.2 ± 0.5
β-エストラジオール	3.0	28.4 ± 0.6 **
	10.0	27.7 ± 0.2 **
実施例 1 の化合物	0.1	29.4 ± 0.3
	1.0	28.9 ± 0.4 *
	10.0	28.0 ± 0.5 **
実施例 3 6 A の化合物	0.1	29.9 ± 0.4
	1.0	29.4 ± 0.4
	10.0	29.0 ± 0.4 *

* < 0.05, ** < 0.01 : 溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 3

試験化合物 (用量 ; mg/kg)	平均尾部皮膚温(°C)
溶媒	31.0 ± 0.6
β-エストラジオール (3.0 mg)	28.1 ± 0.6 **
β-エストラジオール (3.0 mg) +	28.3 ± 0.3 ^a
実施例 1 の化合物 (10.0 mg)	
β-エストラジオール (3.0 mg) +	28.8 ± 0.7 ^a
実施例 3 6 A の化合物 (10.0 mg)	

** < 0.01 : 溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

5 a : β-エストラジオール (3.0 mg) との比較では有意差なし

表 2 に示す実施例 1 及び実施例 3 6 A の化合物は、エストロゲン受容体アゴニストである β-エストラジオールと同様にホットフラッシュ様症状を改善した。また、表 3 で示す β-エストラジオールと本発明の化合物の併用効果は、β-エストラジオール単独の効果と有意差がなかった。すなわち、実施例 1 及び実施例 3 6 A の化合物は、
10 ホットフラッシュ様症状に関与する組織に対する β-エストラジオールの作用を阻

害しなかった。

試験例 1 b 血清中の黄体化ホルモン (LH) 量：

- 試験化合物を 10% シクロデキストリン水溶液に溶解し、これを卵巢摘出ラットに 1 日 1 回 2 週間連続経口投与し、エーテル麻酔下で血液を採取した。血液試料を室温で 1 時間凝固させ、3000 rpm で 10 分間遠心分離した後、血清を得た。ラット LH ラジオイムノアッセイキット (イムノテック社製、フランス) を用いて血清中の LH 量を測定した。結果を表 4 に示す。

表 4

使用ラット	試験化合物	用量 (mg/kg)	血清 LH (ng/mL)
擬似手術ラット	溶媒	—	0.10 ± 0.03
	溶媒	—	14.3 ± 0.80 ^{##}
卵巢摘出ラット	β-エストラジオール	3.0	7.6 ± 0.97 ^{**}
	実施例 1 の化合物	1.0	10.1 ± 0.60 [*]

^{##} <0.01 : 擬似手術ラット・溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

- 10 ^{*} <0.05、^{**} <0.01 : 卵巢摘出ラット・溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 4 に示す実施例 1 の化合物は β-エストラジオールと同様に卵巢摘出による LH 量増加を有意に抑制した。すなわち、実施例 1 の化合物は更年期症状であるホットフラッシュ様症状に対しエストロゲンと同様に好ましい作用を示す。

- 15 試験例 2 卵巢摘出ラットの大腿骨骨密度低下に対する効果：

- 13 週令の Jcl:SD 雌性ラット (日本クレア社製) の両側卵巢をエーテル麻酔下で摘出あるいは擬似手術した後、翌日より 10% シクロデキストリン水溶液に溶解した試験化合物を 1 日 1 回、4 週間連続経口投与した (10 匹/群)。最終投与の翌日に脱血により致死せしめ、左側大腿骨を摘出した。大腿骨骨幹端部の骨密度は p Q C T [peripheral Quantitative Computed Tomography, XCT-960A、ノーランド・ストラテック (Norland・Stratec) 社製] を用いて測定した。結果を表 5 (1) 及び表 5 (2) に示す。
- 20

表 5 (1)

使用ラット	試験化合物	用量(mg/kg)	骨密度 (mg/cm ³)
擬似手術ラット	溶媒	—	799.9±41.2
	溶媒	—	648.6±40.5 ^{##}
卵巣摘出ラット	β-エストラジオール	1.0	767.3±63.9 ^{**}
	実施例 1 の化合物	1.0	738.0±47.9 ^{**}

^{##} <0.01 : 擬似手術ラット・溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

^{**} <0.01 : 卵巣摘出ラット・溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 5 (2)

使用ラット	試験化合物	用量(mg/kg)	骨密度 (mg/cm ³)
擬似手術ラット	溶媒	—	723±21
	溶媒	—	518±10 ^{##}
卵巣摘出ラット	実施例 37	0.01	551±10 ^{**}
		0.1	620±15 ^{**}
		1.0	658±17 ^{**}

5

^{##} <0.01 : 擬似手術ラット・溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

^{**} <0.01 : 卵巣摘出ラット・溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 5 (1) 及び表 5 (2) に示す実施例 1 及び実施例 37 の化合物は β-エストラジオールと同様、卵巣摘除による骨密度の低下を有意に抑制した。

10 試験例 3 ラットの血清コレステロール値に及ぼす効果：

試験化合物を 10% シクロデキストリン水溶液に溶解し、7 週令の Jcl:SD 雄性ラット (日本クレア社製) に 1 日 1 回 4 日間連続経口投与した。最終投与の翌日に採血し、血漿中のコレステロールを測定キット (コレステロール CII-テストワコー、和光純薬社製) を用いて測定した。結果を表 6 (1) 及び表 6 (2) に示す。

15

表 6 (1)

試験化合物	用量(mg/kg)	血中コレステロール (mg/dl)
溶媒	—	79.3 ± 7.1
	0.3	62.7 ± 7.5
β-エストラジオール	1.0	42.8 ± 6.1
	3.0	25.8 ± 2.0 **
溶媒	—	75.1 ± 2.3
	0.03	63.1 ± 4.8
実施例 1 の化合物	0.1	53.8 ± 7.3
	0.3	41.6 ± 5.2 **

** <0.01 : 溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 6 (2)

試験化合物	用量(mg/kg)	血中コレステロール (mg/dl)
溶媒	—	75.0 ± 2.2
実施例 24 の化合物	1.0	36.0 ± 3.0 **
溶媒	—	73.0 ± 3.9
実施例 30 の化合物	1.0	23.6 ± 2.2 **

** <0.01 : 溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

5

表 6 (1) 及び表 6 (2) に示す実施例 1、24 及び 30 の化合物は、β-エストラジオールよりも低用量で有意な血中コレステロール低下作用を示した。

試験例 4 卵巣摘出ラットの子宮重量：

本発明の化合物の副作用を調べるために、卵巣摘出ならびに擬似手術ラットに、試験例 1 b と同様にして、試験化合物を連続経口投与した後、子宮を摘出してその重量を測定した。結果を表 7 及び表 8 に示す。

10

表 7

使用ラット	試験化合物	用量(mg/kg)	子宮重量(mg)
擬似手術ラット	溶媒	—	574.0 ± 36.3
	溶媒	—	137.9 ± 8.5 ^{##}
卵巢摘出ラット	β-エストラジオール	1.0	406.3 ± 20.6 ^{**}
	実施例 1 の化合物	1.0	178.6 ± 9.3

^{##} <0.01 : 擬似手術ラット・溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

^{**} <0.01 : 卵巢摘出ラット・溶媒対照群との比較 (ダネット多重検定)

表 8

使用ラット	試験化合物 (用量 ; mg/kg)	子宮重量(mg)
卵巢摘出ラット	溶媒	107.3 ± 4.3
	β-エストラジオール (3.0 mg)	491.7 ± 19.6 ^{##}
	β-エストラジオール (3.0 mg)	217.5 ± 5.8 ^{**}
	+	
	実施例 1 の化合物 (10.0 mg)	

5 ^{##} <0.01 : 溶媒対照群との比較 (スチューデントの t-検定)

^{**} <0.01 : β-エストラジオール単独投与群との比較 (スチューデントの t-検定)

表 7 に示す実施例 1 の化合物は、β-エストラジオールと異なり、卵巢摘出ラット
 の子宮重量を有意に増加させない。また、表 8 に示すとおり、実施例 1 の化合物は β
 10 -エストラジオールの子宮重量増加作用を有意に抑制した。すなわち、実施例 1 の化
 合物は子宮に係わる副作用を示さない。

以上の薬理試験から明らかなように、式 (I) の化合物は、卵巢摘出ラットが示す
 更年期症状 (ホットフラッシュ様症状) を改善し、卵巢摘出ラットの大腿骨骨密度低
 下を防ぎ、脂質低下作用を有し、そして卵巢摘出ラットの子宮重量に変化を起こさな
 15 いので、エストロゲンが関与する疾患、例えば、更年期症状、骨粗鬆症、軟骨変性症、
 子宮内膜症、女性化乳房、肥満症、高脂血症、動脈硬化性疾患、失禁症、自己免疫疾
 患、乳癌、子宮内膜癌、結腸癌、肺癌、前立腺癌、記憶障害、認識障害、痴呆症など
 の予防及び/又は治療に有用である。特に、式 (I) の化合物は、骨粗鬆症、更年期

症状及び乳癌の予防薬及び／又は治療薬として期待できる。

式(I)の化合物の投与経路としては、経口投与又は非経口投与、直腸内投与、経皮投与のいずれでもよい。投与量としては、投与方法、患者の症状、患者の年齢、処置形式(予防又は治療)等により異なるが、通常0.01~40mg/kg/日、好ましくは0.1~20mg/kg/日である。

式(I)の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した医薬組成物の形で投与される。医薬組成物の担体としては、製剤分野において常用され、かつ式(I)の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO)、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、白色ワセリン、プラスチベース、サラシミツロウ、マクロゴール等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、貼付剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、式(I)の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加しても

よい。

これらの製剤は、式 (I) の化合物を 0.01% 以上、好ましくは 0.1~70% の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

5 発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。化合物は元素分析、水素核磁気共鳴吸収スペクトル (¹H-NMR) 等により同定された。¹H-NMR のピークの帰属の記載においては、簡略化のために下記の略号を使用した。

- 10 J : 結合定数、s : 一重線、d : 二重線、dd : 二重の二重線、t : 三重線、seq : 七重線、m : 多重線、br : 幅広い線、brs : 幅広い一重線、brd : 幅広い二重線、brt : 幅広い三重線。

参考例及び製造例において用いた塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、富士シリシア化学社製のクロマトレックスNHである。

15 参考例 1

5-メトキシ-2-(5-メトキシ-1-インダニル)安息香酸の製造：

- (1) マグネシウム 22.3 g をテトラヒドロフラン 400 mL に懸濁し、そこへ 2-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール 243 g のテトラヒドロフラン (2 L) 溶液の 1/10 量を加えた。ヨウ素を少量入れ、反応液を加熱還流した。激しい反応の終了後、残りのオキサゾール溶液を加熱還流下 1 時間かけて加え、さらに滴下後 2 時間加熱還流した。これに氷冷下 5-メトキシ-1-インダノン 118 g のテトラヒドロフラン (1 L) 溶液を 0.5 時間かけて滴下した。室温にて一昼夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 400 mL を加えて攪拌した。有機相を分取した後、水、飽和食塩水で有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。
- 20 素を少量入れ、反応液を加熱還流した。激しい反応の終了後、残りのオキサゾール溶液を加熱還流下 1 時間かけて加え、さらに滴下後 2 時間加熱還流した。これに氷冷下 5-メトキシ-1-インダノン 118 g のテトラヒドロフラン (1 L) 溶液を 0.5 時間かけて滴下した。室温にて一昼夜攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 400 mL を加えて攪拌した。有機相を分取した後、水、飽和食塩水で有機相を洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。
- 25 相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。

(2) 上記油状物質を 1,4-ジオキサン 1 L 及び 6 mol/L 硫酸 500 mL の混合物に懸濁し、6 時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル 1 L、ヘキサン 500 mL 及び水 1 L を加えて抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。

(3) 前記油状物質を酢酸 2 L に溶解し、20%水酸化バリウム炭素 50 g を加え、室温下 12 時間水素添加した。反応液にクロロホルム 600 mL を加え析出結晶を溶解した後濾過した。ろ液は集めて減圧下濃縮し、残渣にエタノール 300 mL を加えて析出した結晶を濾取し、エタノール洗浄後、標記化合物 135 g を得た。

5 融点 180-181°C

参考例 2

2-ジアゾ-3-[5-メトキシ-2-(5-メトキシ-1-インダニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチルの製造:

(1) 5-メトキシ-2-(5-メトキシ-1-インダニル)安息香酸 83 g をトルエン 300 mL に懸濁し、オキサリルクロリド 33.2 mL とジメチルホルムアミド 0.1 mL を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、油状物質を得た。

(2) 20%ヘキサメチルジシラザンカリウム塩トルエン溶液 789 mL をテトラヒドロフラン 700 mL で希釈し、そこへ酢酸エチル 68 mL を -78°C にて 1 時間かけて滴下、さらに、同温にて 1 時間攪拌した。そこへ上記油状物質のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を 1 時間かけて滴下、さらに、1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 600 mL を加え反応を終了させ、有機相を分離後、その有機相を水、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。

(3) 前記油状物質と p-アセトアミノベンゼンスルホニルアジド 80 g をアセトニトリル 600 mL に溶解し、この溶液にトリエチルアミン 92 mL を 1 時間かけて加え、さらに室温下 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾取した析出物を酢酸エチル 25 mL 及びヘキサン 25 mL の混合溶媒で洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標記化合物 106 g を得た。

25 融点 97-99°C

参考例 3

1-(4-ブロモフェニル)-4-エチルピペラジンの製造:

(1) 1-(4-ブロモフェニル)ピペラジン 1.0 g の酢酸エチル (20 mL) 溶液に水 20 mL 及び炭酸水素ナトリウム 0.6 g を加えて激しく攪拌した。そこへ無水

酢酸 0.5 mL を入れ、室温して 2 時間攪拌を継続した。有機相を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下濃縮し、油状物質を得た。

- (2) 上記油状物質をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解し、2.0 M ボランメチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液 4.5 mL を加えて、室温にて一昼夜攪拌した。20% 塩酸 10 mL を加えて 1 時間加熱還流した後、テトラヒドロフランを減圧で留去した。15% 水酸化ナトリウム水溶液を反応液の pH が 9 になるまで加え、酢酸エチル 20 mL で抽出した。有機相を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標記化合物 0.86 g を得た。

10 融点 84-85°C

参考例 4~5

対応する原料化合物を用い、参考例 3 と同様に反応・処理して、参考例 4 及び参考例 5 の化合物を得た。

(参考例 4)

- 15 1-(4-ブロモフェニル)-4-プロピルピペラジン:

融点 86-87°C

(参考例 5)

1-(4-ブロモフェニル)-4-イソブチルピペラジン:

融点 95-97°C

- 20 参考例 6

4-(4-ブロモフェニル)-1-エチルピペリジンの製造:

- (1) (4-ブロモフェニル)-3,4,5-トリヒドロ-2H-ピラン-2,6-ジオン 3.0 g をトルエン 30 mL に懸濁し、これに 70% エチルアミン水溶液 1.0 g を加えた。室温にて一昼夜攪拌した。反応液に酢酸エチル 100 mL を加え、10% 塩酸 20 mL、飽和食塩水 20 mL で順次洗浄後、有機層を減圧下濃縮し、油状物質を得た。この油状物質をトルエン 50 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸 0.2 g を加えて、ディーンスターク (Dean-Stark) 装置を用いて 15 時間加熱還流した。反応溶液を水 10 mL、飽和食塩水 20 mL で順次洗浄後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。

- (2) 上記油状物質 2.6 g をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解し、1.0 M ボランメチルスルフィド錯体テトラヒドロフラン溶液 2.6 mL を加えて、加熱還流下一昼夜攪拌した。20%塩酸 10 mL を加えた後 6 時間加熱還流し、テトラヒドロフランを減圧留去した。15%水酸化ナトリウム水溶液を反応液の pH が 9 になるまで加え、
- 5 酢酸エチル 20 mL で抽出した。有機相を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標記化合物 1.93 g を得た。

融点 33-34°C

参考例 7

- 10 4-(4-ブロモフェニル)-1-イソブチルピペリジンの製造：
対応する原料化合物を用い、参考例 6 と同様に反応・処理して、標記化合物を得た。
融点 36-37°C

実施例 A

- 5, 5'-ジメトキシ-3-オキソスピロ-1, 1'-インダン (式 (I I I))
- 15 において $n=1$ である化合物) の製造：
2-ジアゾ-3-[5-メトキシ-2-(5-メトキシ-1-インダニル)フェニル]-3-オキソプロパン酸エチル 106 g の α, α, α -トリフルオロトルエン (700 mL) 溶液を激しく攪拌した酢酸ロジウム (I I) 水和物 1.0 g の α, α, α -トリフルオロトルエン (100 mL) 懸濁液へ 60°C にて 2 時間かけて滴下した。
- 20 滴下後さらに 0.5 時間同温にて攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付して油状物質を得た。この油状物質を 90%ジメチルスルホキシド水溶液 750 mL に溶解し、150°C で 1 時間加熱した。放冷後、反応混合物を水 1.5 L に加えて攪拌し、析出した結晶化を濾取した。結晶を水洗、ヘキサン洗浄したのち乾燥し、標記化合物 65 g を得た。

- 25 融点 94-96°C

実施例 B

5, 6'-ジメトキシ-3-オキソスピロ [インダン-1, 1'-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロナフタレン)] (式 (I I I)) において $n=2$ である化合物) の製造：

参考例 1、参考例 2 及び実施例 A と同様の方法で、6-メトキシテトラロンから標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.99 (2H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.0-7.2 (3H, m), 7.6-7.7 (3H, m).

5 実施例 C

5, 7'-ジメトキシ-3-オキソスピロ[インダン-1, 1'-(6', 7', 8', 9'-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン)] (式 (III) において $n=3$ である化合物) の製造:

参考例 1、参考例 2 及び実施例 A と同様の方法で、7-メトキシスベロンから標記化合物を合成した。

融点 143-145°C

実施例 D

5, 5'-ジメトキシ-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン] の製造:

15 (1) 1-ブロモ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゼン 4.23 g のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を -78°C まで冷却し、これに 1.6 M ブチルリチウムヘキサン溶液 9.3 mL を加えた。同温にて 0.5 時間攪拌した後、5, 5'-ジメトキシ-3-オキソスピロビー 1, 1'-インダン 2.0 g のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加えた。1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 20 mL を加え、有機相を分取した。有機相を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、油状物質を得た。

25 (2) 上記油状物質をトルエン 50 mL に溶解し、これに p-トルエンスルホン酸 3.9 g を加えて 0.5 時間加熱還流した。放冷後、反応液を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、標記化合物 2.0 g を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.4-1.7 (6H, m), 2.49 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.9-3.1 (4H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.1-3.4 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.48 (1H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.89 (1H, brs), 6.97 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.54 (2H, m).

実施例E

3-[4-(4-エチル-1-ピペラジニル)フェニル]-5,5'-ジメトキシスピロ[インデン-1,1'-インダン]の製造:

- 5 実施例Dの1-ブロモ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゼンの代わりに1-(4-ブロモフェニル)-4-エチルピペラジンをを用い、実施例Dと同様に反応・処理して、標記化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.4-2.6 (4H, m), 2.63 (4H, d, J = 5.1 Hz), 3.1-3.3 (2H, m), 3.29 (4H, brt, J = 5.1 Hz), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 10 6.88 (1H, brs), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz).

実施例F

3-[4-(4-イソブチル-1-ピペラジニル)フェニル]-5,5'-ジメトキシスピロ[インデン-1,1'-インダン]の製造:

- 15 実施例Dの1-ブロモ-4-(2-ピペリジノエトキシ)ベンゼンの代わりに4-(4-ブロモフェニル)-1-イソブチルピペラジンをを用い、実施例Dと同様に反応・処理して、標記化合物を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.7-1.9 (4H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.12 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.50 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.52 (1H, m), 3.01 20 (2H, brd, J = 11.2 Hz), 3.6-3.8 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J = 2.4, 10.5 Hz), 6.88 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz).

実施例G

- 25 (+)-3-(4-アリルオキシフェニル)-5,5'-ジメトキシスピロ[インデン-1,1'-インダン]及び(-)-3-(4-アリルオキシフェニル)-5,5'-ジメトキシスピロ[インデン-1,1'-インダン]の製造:

p-アリルオキシブロモベンゼン 22.1 g のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液の一部と少量のよう素をマグネシウム 2.91 g のテトラヒドロフラン (100 mL)

- L) 懸濁液に加え、攪拌した。激しい反応がおさまった後、残りのp-アリルオキシ
ブロモベンゼン溶液を0.5時間かけて滴下、全量滴下後、さらに0.5時間攪拌した。
そこへ5, 5'-ジメトキシ-3-オキソスピロ-1, 1'-インダン15gのテ
トラヒドロフラン(50mL)溶液を室温にて滴下し、一昼夜攪拌した。飽和塩化ア
5 ンモニウム溶液50mLを加えて攪拌した後、テトラヒドロフランを減圧留去した。
残渣を酢酸エチル/水で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾
燥した。有機相は減圧濃縮し、油状物質を得た。この油状物質をトルエン150mL
に溶解し、p-トルエンスルホン酸0.3gを加えて、ディーンスターク
(Dean-Stark)装置を付け2時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル/水で抽出し、
10 有機相を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機相を減圧濃縮し、残
渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、3-(4-アリル
オキシフェニル)-5, 5'-ジメトキスピロ[インデン-1, 1'-インダン]
(ラセミ化合物)16.2gを油状物質として得た。

- 上記ラセミ化合物11gを高速液体クロマトグラフィー(カラム; CHIRALCEL OJ、
15 移動相; ヘキサン/2-プロパノール=50/50、流速; 0.5mL/min)で分離し、
2種の標記光学活性化合物をそれぞれ光学純度99%以上で4.9gずつ得た[(+)
-3-(4-アリルオキシフェニル)-5, 5'-ジメトキスピロ[インデン-1,
1'-インダン]の保持時間17.27分、(-)-3-(4-アリルオキシフェニル)
-5, 5'-ジメトキスピロ[インデン-1, 1'-インダン]の保持時間32.
20 39分]。

実施例H

(+)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-5, 5'-ジメトキスピロ[インデ
ン-1, 1'-インダン]の製造:

- (+)-3-(4-アリルオキシフェニル)-5, 5'-ジメトキスピロ[イン
25 デン-1, 1'-インダン]0.5gをベンゼン10mLに溶解し、そこへ、酢酸バラ
ジウム27mg、トリフェニルホスフィン0.12g及びギ酸1mLを加え、1時間加
熱還流した。反応液を酢酸エチル/飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した。有機相
を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマト
グラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標記化合物0.43gを油状物質として

得た。

$$[\alpha]_D^{24} + 82.6^\circ \quad (c \ 1.34, \text{CHCl}_3)$$

実施例K

(-) - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデ
5 ン-1, 1' - インダン] の製造:

実施例Hと同様に反応・処理して、(-) - 3 - (4-アリルオキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデ-1, 1' - インダン] から標記化合物を得た。

$$[\alpha]_D^{24} + 82.4^\circ \quad (c \ 1.42, \text{CHCl}_3)$$

実施例L

10 (+) - 5, 5' - ジメトキシ-3 - [4 - (2-ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデ-1, 1' - インダン]

(+) - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデ
ン-1, 1' - インダン] 0.41 g、ピペリジンエタノール0.3 g及びトリフェニ
ルホスフィン0.61 gを無水テトラヒドロフラン5 mLに溶解し、氷冷下ジイソプロ
15 ピルアソジカルボキシレート0.46 mLを徐々に加えた。室温にて一昼夜攪拌後、減
圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサ
ン) に付し、標記化合物0.41 gを油状物質として得た。

$$[\alpha]_D^{24} + 58.6^\circ \quad (c \ 0.56, \text{CHCl}_3)$$

実施例M

20 (-) - 5, 5' - ジメトキシ-3 - [4 - (2-ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデ-1, 1' - インダン]

実施例Lと同様に反応・処理して、(-) - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデ-1, 1' - インダン] から標記化合物を合成し
た。

25 $[\alpha]_D^{24} - 58.8^\circ \quad (c \ 0.72, \text{CHCl}_3)$

実施例N

3 - (4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキ
シスピロ [インデ-1, 1' - インダン] の製造:

(+) - 3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデ

ン-1, 1'-インダン] 0.87 gを無水ジメチルホルムアミドに溶解し、そこへ、
60%水素化ナトリウム0.1gを加えて、室温下1時間攪拌した。さらに、2-[N,
N-ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミノ]-5-クロロピリジン1.0gを
加え、一昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチル/10%塩酸で抽出し、有機相は水、1
5 0%水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサ
ン)に付し、標記化合物1.0gを油状物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.22 (2H, m), 3.79 (3H,
s), 3.82 (3H, s), 6.5-6.6 (3H, m), 6.75 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 6.90 (1H,
10 brs), 7.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 9.0
Hz), 7.68 (2H, d, J = 9.0 Hz).

実施例 1

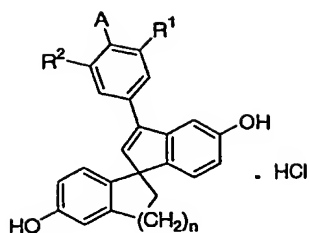
3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-
インダン]-5, 5'-ジオール塩酸塩の製造:
15 ジフェニルホスフィン1.68 mLをテトラヒドロフラン20 mLに溶解し、氷冷し
た。そこへ1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液6.0 mLを加え、同温で0.5時間攪
拌した。この反応溶液に5, 5'-ジメトキシ-3-[4-(2-ピペリジノエトキ
シ)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン]0.58 gのテトラヒドロフ
ラン(10 mL)溶液を加え、20時間加熱還流した。放冷後、飽和塩化アンモニウ
ム溶液20 mLを加え、有機相を分取した。有機相を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリ
20 ユムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカカラムクロマトグラフィー
(クロロホルム/メタノール)に付し、標記化合物0.37 gを油状物質として得た。
これを含水メタノールに溶解し、塩酸を加えた後、凍結乾燥し塩酸塩とした。

標記化合物の¹H-NMR データを表9に示す。

25 実施例 2~21

対応する原料化合物を用い、実施例D及び実施例1と同様に反応・処理して、表9
に示す実施例2~21の化合物を得た。

表 9



実施例	n	R ¹	R ²	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
1	1	H	H		1.3-1.6 (6H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.2-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 4.11 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.30 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.21 (1H, s).
2	1	H	H		1.8-2.1 (4H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 4.39 (2H, brt, J = 4.8 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.51 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.72 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.20 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.70 (1H, s)
3	1	H	H		1.3-1.6 (6H, m), 2.49 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.2-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.9-3.3 (2H, m), 4.11 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.30 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.21 (1H, s)
4	1	H	H		2.2-2.3 (2H, m), 2.58 (6H, s), 2.9-3.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.40 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.20 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.34 (1H, s)
5	1	H	H		1.5-2.0 (8H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 3.0-3.6 (8H, m), 4.45 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.30 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.42 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.53 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.73 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.20 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.43 (1H, s)

表9 (続き)

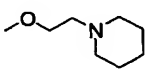
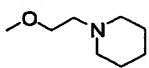
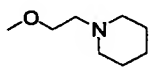
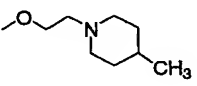
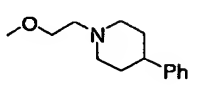
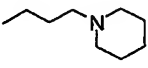
実施例	n	R ¹	R ²	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
6	1	Me	H		1.3-1.9 (6H, m), 2.24 (3H, s), 2.33 (2H, m), 2.9-3.3 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 4.43 (2H, brt, J = 5.4 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.48 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.72 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 9.21 (1H, brs)
7	1	Me	Me		1.3-1.6 (6H, m), 2.32 (6H, s), 2.0-2.5 (2H, m), 2.6-2.2 (4H, m), 3.3-3.7 (4H, m), 4.18 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.23 (2H, s), 8.30 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.25 (1H, s), 10.26 (1H, brs)
8	1	Cl	H		1.3-2.0 (6H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.9-3.6 (8H, m), 4.56 (2H, brt, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.85-6.90 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.43 (1H, s)
9	1	H	H		0.93 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.3-1.9 (5H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.9-3.6 (8H, m), 4.43 (2H, brt, J = 4.5 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 12 Hz), 7.54 (2H, d, J = 12 Hz), 9.23 (2H, br), 9.97 (1H, s)
10	1	H	H		1.9-2.2 (4H, m), 2.2-2.5 (2H, m), 2.9-3.6 (7H, m), 4.48 (2H, brt, J = 4.5 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.2-7.3 (3H, m), 7.34 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.20 (2H, br), 10.27 (1H, s)
11	1	H	H		1.37 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 2.9-3.2 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.18 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.80 (1H, br)

表9 (続き)

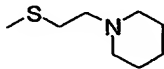
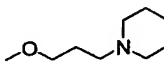
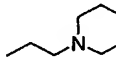
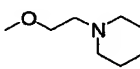
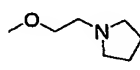
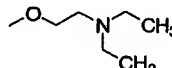
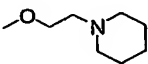
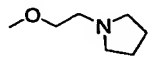
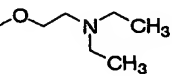
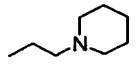
実施例	n	R ¹	R ²	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
12	1	H	H		1.36 (1H, m), 1.6-1.8 (6H, m), 2.37 (1H, m), 2.6-3.2 (6H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.62 (1H, s), 6.73 (1H, brs), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.4-7.6 (4H, m), 9.21 (1H, s), 9.30 (1H, s)
13	1	H	H		1.39 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.7-3.3 (6H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.40 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 6.50 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.8-6.9 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.18 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.84 (1H, br)
14	1	H	H		1.40 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 2.34 (2H, m), 2.8-3.6 (10H, m), 6.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.73 (1H, brs), 6.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.22 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.45 (1H, br)
15	2	H	H		1.2-2.0 (10H, m), 2.7-3.1 (4H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 4.42 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.62 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.08 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.00 (1H, br)
16	2	H	H		1.7-2.1 (8H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.5-3.6 (4H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.31 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.49 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 6.63 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.08 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.55 (1H, br)
17	2	H	H		1.24 (4H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (2H, t, J = 7.1 Hz), 1.7-2.1 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.2-3.7 (6H, m), 4.3-4.5 (2H, m), 6.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 6.63 (1H, s), 6.87 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.07 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.80 (1H, br)

表9 (続き)

実施例	n	R ¹	R ²	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
18	3	H	H		1.4-1.7 (2H, m), 1.8-2.4 (10H, m), 2.6-3.2 (4H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 4.35 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.15 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.98 (1H, br)
19	3	H	H		1.5-1.6 (2H, m), 1.8-2.4 (8H, m), 2.6-3.2 (4H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 4.37 (2H, t, J = 5.4 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.56 (1H, br)
20	3	H	H		1.24 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-2.4 (5H, m), 2.86 (1H, m), 2.5-3.6 (6H, m), 4.38 (2H, t, J = 4.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 1.8, 8.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.95 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.89 (1H, br)
21	3	H	H		1.3-2.2 (13H, m), 2.6-3.6 (10H, m), 6.27 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.17 (1H, br)

実施例 2 2

3-[4-(4-エチル-1-ピペラジニル)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン]-5, 5'-ジオール塩酸塩の製造:

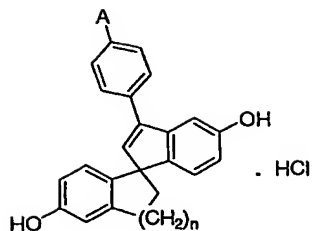
3-[4-(4-エチル-1-ピペラジニル)フェニル]-5, 5'-ジメトキシスピロ[インデン-1, 1'-インダン]を用いて実施例1と同様に反応・処理し、標記化合物を得た。

標記化合物の¹H-NMRデータを表10に示す。

10 実施例 2 3~2 9

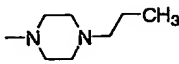
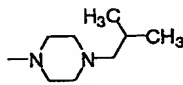
対応する原料化合物を用い、実施例22と同様にして、表10に示す実施例23~29の化合物を得た。

表 10



実施例	n	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
2 2	1		1.03 (3H, t, J = 6.5 Hz), 2.2-2.5 (4H, m), 3.0-3.3 (6H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.44 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.71 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.91 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.14 (1H, s), 9.19 (1H, s).
2 3	1		0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.56 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.0-3.4 (8H, m), 3.55 (2H, brd, J = 11.1 Hz), 3.88 (2H, brd, J = 11.1 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.4-6.6 (3H, m), 6.75 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9.0 Hz), 11.14 (1H, br)
2 4	1		1.00 (6H, t, J = 6.6 Hz), 2.13 (1H, seq, J = 6.6 Hz), 2.32 (2H, m), 2.9-3.3 (6H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.54 (2H, brd, J = 12.0 Hz), 3.83 (2H, brd, J = 12.0 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.48 (1H, s), 6.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.73 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.50 (1H, br)
2 5	2		1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.7-2.1 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.0-3.7 (8H, m), 3.88 (2H, m), 6.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.1, 8.0 Hz), 6.60 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.48 (1H, br)
2 6	2		0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.5-2.0 (6H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 2.8-3.5 (8H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 6.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.29 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.60 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.44 (1H, br)
2 7	2		1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.7-2.2 (5H, m), 2.8-3.5 (8H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 6.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.55 (1H, dd, J = 2.1, 8.0 Hz), 6.59 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.19 (1H, br)

表 10 (続き)

実施例	n	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
28	3		0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.5-2.2 (8H, m), 2.81 (1H, dd, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.0-3.3 (7H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 6.26 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.5, 6.8 Hz), 6.92 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.10 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.39 (1H, br)
29	3		0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.8-2.3 (5H, m), 2.81 (1H, dd, J = 8.1, 13.6 Hz), 3.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.0-3.5 (5H, m), 3.55 (2H, d, J = 10.8 Hz), 3.83 (2H, d, J = 10.8 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J = 1.8, 7.8 Hz), 6.91 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.87 (1H, br)

実施例 30

3 - [4 - (1 - イソブチル - 4 - ピペリジニル) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール塩酸塩の製造:

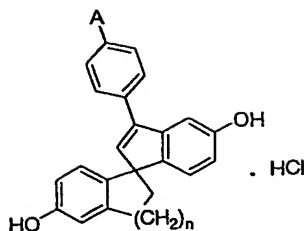
3 - [4 - (4 - イソブチル - 1 - ピペラジニル) フェニル] - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデン - 1, 1' - インダン] を用いて実施例 1 と同様に反応・処理し、標記化合物を得た。

標記化合物の ¹H-NMR データを表 11 に示す。

10 実施例 31 ~ 35

対応する原料化合物を用い、実施例 30 と同様に、表 11 に示す実施例 31 ~ 35 の化合物を得た。

表 1 1



実施例	n	A	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ
3 0	1		1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.7-1.9 (4H, m), 1.9-2.5 (6H, m), 2.7-3.6 (10H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.42 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.73(1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.8 Hz), 9.20 (1H, s), 9.24 (1H, s), 9.75 (1H, br).
3 1	1		1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.8-2.2 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.7-3.3 (7H, m), 3.55 (2H, d, J = 11.7 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.42 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 6.5-6.6 (2H, m), 6.73(1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.8 Hz), 9.20 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.26 (1H, br)
3 2	2		1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.7-2.1 (8H, m), 2.7-3.6 (9H, m), 6.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.68 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.09 (1H, s), 9.25 (1H, s), 10.17 (1H, br)
3 3	2		1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.7-2.3 (9H, m), 2.7-3.6 (9H, m), 6.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 6.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.68 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.09 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.65 (1H, br)
3 4	3		1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.55 (1H, m), 1.8-2.2 (9H, m), 2.9-3.8 (9H, m), 6.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.20 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.22 (1H, br)
3 5	3		0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.5-1.6 (2H, m), 1.8-2.4 (8H, m), 2.7-3.3 (6H, m), 3.56 (2H, brd, J = 12.6 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 2.7, 8.8 Hz), 6.50-6.55 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 6.91 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.00 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.12 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.63 (1H, br)

実施例 3 6

3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]-1, 1'-スピロピインダン-5, 5'-ジオール塩酸塩の製造:

- 3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン]-5, 5'-ジオール塩酸塩 0.2 g をエタノール 3 mL 及び酢酸 0.5 mL の混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素 0.1 g 存在下室温にて水素添加(1気圧)を10時間行った。反応液を濾過し、濾取した10%パラジウム炭素を酢酸エチル 20 mL で洗浄した。濾液と洗液を合わせ減圧濃縮後、残渣を酢酸エチル 20 mL に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL、飽和食塩水 10 mL で順次洗浄した。有機相を減圧濃縮し、標記化合物(2種のジアステレオマー混合物)を油状物質として得た。

実施例 3 6 A

(1R*, 3S*)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]-1, 1'-スピロピインダン-5, 5'-ジオール塩酸塩の製造:

- 15 実施例 3 6 で得た油状物質を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標記化合物の遊離塩基 0.17 g を油状物質として得た。これを含水メタノールに溶解し、塩酸を加えた後、凍結乾燥により塩酸塩とした。

- 標記化合物の遊離塩基の $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.44 (2H, m), 1.6-1.7 (4H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.5-2.7 (5H, m), 2.77 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.87 (2H, m), 4.11 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 7.2, 11.2$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.5-6.7 (4H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

実施例 3 6 B

- 25 (1R*, 3R*)-3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]-1, 1'-スピロピインダン-5, 5'-ジオール塩酸塩の製造:

実施例 3 6 で得た油状物質を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標記化合物の遊離塩基 0.01 g を油状物質として得た。これを含水メタノールに溶解し、塩酸を加えた後、凍結乾燥により塩酸塩とした。

標記化合物の遊離塩基の $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.52 (2H, m), 1.6-2.0 (4H,

m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.49 (1H, m), 2.56 (1H, dd, $J = 8.1, 11.2$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.05 (2H, m), 3.5-3.7 (4H, m), 4.33 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.41 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.38 (1H, s), 6.5-6.7 (4H, m), 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

5 実施例 3 7

(+) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール塩酸塩の製造:

実施例 1 と同様に反応・処理して、(+) - 5, 5' - ジメトキシ - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] から標記化合物を合成した。

HPLC 分析; 保持時間 19.73 分 (カラム; CHIRALCEL OJ、移動相; ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 80/20/1、流速; 1.0 mL/min)。

元素分析 (1 塩酸塩 3/4 水和物): 理論値 C : 71.56; H : 6.71; N : 2.78; Cl : 7.04; 理論値 C : 71.64; H : 6.65; N : 2.83; Cl : 7.05

15 $[\alpha]_D^{24} + 51.2^\circ$ (c 0.41, MeOH)

実施例 3 8

(-) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール塩酸塩の製造:

実施例 1 と同様に反応・処理して、(-) - 5, 5' - ジメトキシ - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] から標記化合物を合成した。

HPLC 分析; 保持時間 26.66 分 (カラム; CHIRALCEL OJ、移動相; ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 80/20/1、流速; 1.0 mL/min)。

$[\alpha]_D^{24} - 51.4^\circ$ (c 0.52, MeOH)

25 実施例 3 9

3 - [4 - ((2S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニルメチルオキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール塩酸塩の製造:

(+) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 5, 5' - ジメトキシスピロ [インデン - 1, 1' - インダン] と (S) - N - メチルプロリノールを出発原料として、実

施例L及び実施例1と同様に反応・処理して標記化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 1.5-1.8 (3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.6 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.9-3.5 (3H, m), 3.86 (1H, dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.40 (1H, dd, $J = 1.8, 8.6$ Hz),
5 6.49 (1H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.30 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.22 (1H, s).

実施例40

(+) - 3-[4-(4-エチル-1-ピペラジニル)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン]-5, 5'-ジオール2塩酸塩の製造:

(1) 実施例Nで得られた3-[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニル]-5, 5'-ジメトキシスピロ[インデン-1, 1'-インダン] 0.5g、リン酸三カリウム0.3g、1-エチルピペラジン0.15mL、酢酸パラジウム16mg及び2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル45mgをフラスコに入れ、大気
15 をアルゴン置換した。そこへ、無水1, 4-ジオキサン4mLを入れ、80℃にて20時間加熱した。放冷後、反応液を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液と洗液を合わせて、減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)に付し、標記化合物0.28gを油状物質として得た。

(2) 上記油状物質0.28g、ジフェニルホスフィン0.89g及びブチルリチウム3mLを実施例1と同様に反応・処理し、標記化合物0.22gを得た。

元素分析 (1.95 塩酸塩 0.70 水和物): 理論値 C : 67.19; H : 6.64; N : 5.22; Cl : 12.89; 理論値 C : 67.27; H : 6.58; N : 5.13; Cl : 12.80.

$[\alpha]_D^{24} + 46.7^\circ$ (c 0.40, MeOH)

製剤例1 錠剤の製造:

25 3-[4-(2-ピペリジノエトキシ)フェニル]スピロ[インデン-1, 1'-インダン]-5, 5'-ジオール25g、乳糖60g、トウモロコシデンプン16g、結晶セルロース20g及びヒドロキシプロピルセルロース2.3gを常法により混和造粒乾燥後、軽質無水ケイ酸(0.6g)及びステアリン酸マグネシウム(1.1g)を加えた後、1錠あたり125mgで打錠し、1000錠を製する。

製剤例 2 カプセル剤の製造：

3- [4- (2-ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン-1, 1'-
インダン] -5, 5'-ジオール 50 g、乳糖 117 g、トウモロコシデンプン 25
g、ヒドロキシプロピルセルロース 3.5 g 及び精製水 100 g を常法により混和造粒
5 乾燥後、軽質無水ケイ酸 1.8 g 及びステアリン酸マグネシウム 2.7 g を加えた後、
顆粒 200 mg をカプセルに充填し、1000 カプセルを製する。

製剤例 3 散剤の製造：

3- [4- (2-ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン-1, 1'-
インダン] -5, 5'-ジオール 200 g、乳糖 770 g、ヒドロキシプロピルセル
10 ロース 25 g 及び軽質無水ケイ酸 5 g を常法により、上記成分を混合した後、散剤に
製する。

産業上の利用可能性

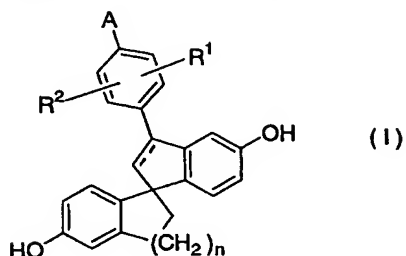
15 以上で説明したように、式 (I) の化合物は、既存の SERM 同様に子宮や乳房な
どの生殖器系に対してはエストロゲンアンタゴニストとして作用し、かつ、脂質代謝
や骨、心血管、脳に対してはエストロゲンアゴニスト作用を有する。さらに、式 (I)
の化合物は、更年期症状の改善効果が認められるので、既存の SERM より優れた骨
粗鬆症及び更年期症状の予防薬及び／又は治療薬あるいは乳がんの予防薬及び／又は
治療薬として期待できる。

20

本出願は、日本で出願された特願 2002-289187 を基礎としており、その
内容は本明細書にすべて包含するものである。

請求の範囲

1. 下記式 (I) で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。



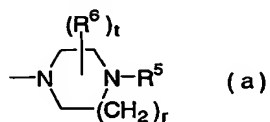
〔式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又は

5 C_{1-6} アルキル基を表し、

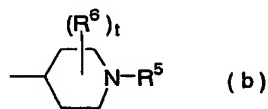
n は1、2又は3を表し、

破線を含む結合は単結合又は二重結合を表し、

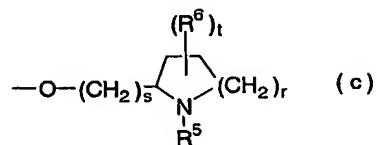
A は $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)$; $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$; 下記式 (a)



10 で表される基; 下記式 (b)



で表される基又は下記式 (c)



で表される基を表し、

15 ここにおいて、 p は1、2又は3を表し、

X は酸素原子又はイオウ原子を表し、

q は2又は3を表し、

R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基又はフェニル C_{1-4} アルキル基

を表すか、あるいは R^3 及び R^4 は隣接する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、

フェニル及びベンジルから選ばれる 1 個又は 2 個の基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形成していてもよく、

R^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} ア

5 ルキル基を表し、

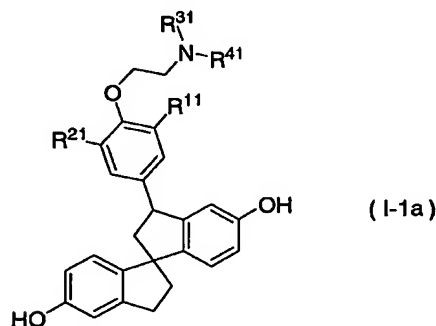
R^6 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

r 、 s 及び t はそれぞれ独立して 1 又は 2 を表す。]

2. A が $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$ (ここで、 X 、 R^3 、 R^4 及び q は請求の範囲 1 と同じものを表す。)である請求の範囲 1 の化合物又はその製薬学的に許容される

10 酸付加塩。

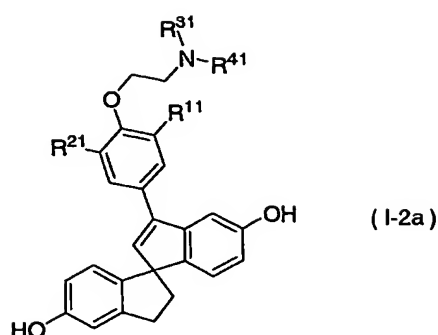
3. 下記式 (I-1a) で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。



(式中、 R^{11} 及び R^{21} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子を
15 表し、

R^{31} 及び R^{41} は隣接する窒素原子と一緒にあって、1 個又は 2 個のメチル基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環又はホモピペリジン環を形成する。)

4. 下記式 (I-2a) で表されるスピロ化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩。



(式中、 R^{11} 及び R^{21} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子又は塩素原子を表し、

R^{31} 及び R^{41} は隣接する窒素原子と一緒に、1個又は2個のメチル基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環又はホモピペリジン環を形成する。)

5. (1 R^* , 3 S^*) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] - 1, 1' - スピロピインダン - 5, 5' - ジオール、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

6. 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

10 7. (+) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオール及び (-) - 3 - [4 - (2 - ピペリジノエトキシ) フェニル] スピロ [インデン - 1, 1' - インダン] - 5, 5' - ジオールから選ばれるいずれかの化合物、又はその製薬学的に許容される酸付加塩。

8. 活性成分として請求の範囲1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物。

9. 骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の予防及び/又は治療に用いられる、請求の範囲8に記載の医薬組成物。

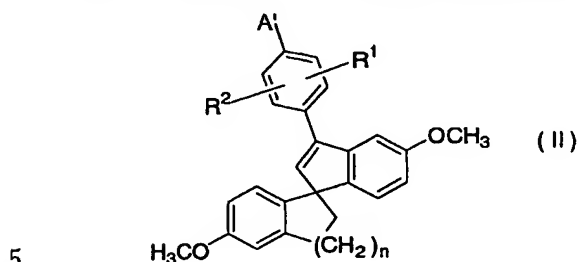
10. 骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の治療又は予防への請求の範囲1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩の使用。

20 11. 請求の範囲1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される酸付加塩の有効量を骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の患者に投与することを含む、骨粗鬆症、更年期症状又は乳癌の治療又は予防方法。

12. 請求の範囲8または9記載の医薬組成物、および該医薬組成物を骨粗鬆症、

更年期症状又は乳癌の予防及び／又は治療の用途に使用することができるか、あるいは使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

13. 下記式 (II) で表されるスピロ化合物。

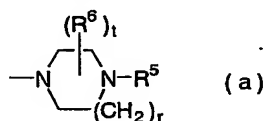


〔式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子又は C_{1-6} アルキル基を表し、

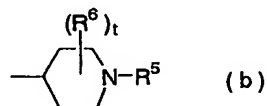
n は 1、2 又は 3 を表し、

A' は $-OH$; $-OCH_2CH=CH_2$; $-OSO_2CF_3$; $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)$;

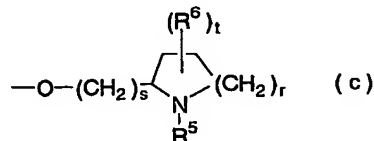
10 $-X-(CH_2)_q-N(R^3)(R^4)$; 下記式 (a)



で表される基; 下記式 (b)



で表される基又は下記式 (c)



15

で表される基を表し、

ここにおいて、 p は 1、2 又は 3 を表し、

X は酸素原子又はイオウ原子を表し、

q は 2 又は 3 を表し、

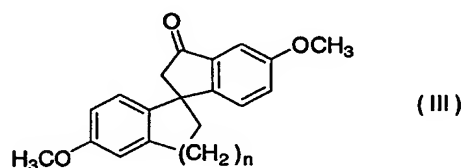
R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、 C_{1-6} アルキル基又はフェニル C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^3 及び R^4 は隣接する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-6} アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる1個又は2個の基でそれぞれ置換されてもよいピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、ピペラジン環又はモルホリン環を形成していてもよく、

R^5 は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基を表し、

R^6 は水素原子又は C_{1-4} アルキル基を表し、

r 、 s 及び t はそれぞれ独立して1又は2を表す。]

10 14. 下記式(III)で表されるスピロ化合物。



(式中、 n は1、2又は3を表す。)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C217/18, A61K31/138, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/495, A61P15/12, A61P19/10
A61P35/00, A61P43/00, C07D211/22, C07D295/088, A61K31/55, A61K31/445, A61K31/451
C07D295/096, C07D211/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C217/18, A61K31/138, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/495, A61P15/12, A61P19/10
A61P35/00, A61P43/00, C07D211/22, C07D295/088, A61K31/55, A61K31/445, A61K31/451
C07D295/096, C07D211/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	COLLINS, David J. et al., The structure and function of estrogens. I. Synthesis of 4 b-methyl- <i>trans</i> -4b,5,6,10b,11,12-hexahydrochrysene-2,8-diol Australian Journal of Chemistry, 1979, Vol.32 No.5, p.1093-1106	1-14
A	CARLSON, Heather A. et al., Developing a Dynamic Pharmacophore Model for HIV-1 Integrase Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol.43 No.11, p.2100-2114	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行人若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.07.03

国際調査報告の発送日

05.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04889

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C217/18, A61K31/138, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/495, A61P15/12, A61P19/10, A61P35/00, A61P43/00, C07D211/22, A07D295/088, A61K31/55, A61K31/445, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07C217/18, A61K31/138, A61K31/40, A61K31/4453, A61K31/495, A61P15/12, A61P19/10, A61P35/00, A61P43/00, C07D211/22, A07D295/088, A61K31/55, A61K31/445, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COLLINS, David J. et al., The structure and function of estrogens. I. Synthesis of 4b-methyl-trans-4b,5,6,10b,11,12-hexahydrochrysene-2,8-diol Australian Journal of Chemistry, 1979, Vol.32, No.5, pages 1093 to 1106	1-14
A	CARLSON, Heather A. et al., Developing a Dynamic Pharmacophore Model for HIV-1 Integrase Journal of Medicinal Chemistry, 2000, Vol.43, No.11, pages 2100 to 2114	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 18 July, 2003 (18.07.03)		Date of mailing of the international search report 05 August, 2003 (05.08.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04889

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/451, C07D295/096, C07D211/14

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K31/451, C07D295/096, C07D211/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)